

Predicting relapses in ANCA associated vasculitis

Citation for published version (APA):

Kemna, M. J. (2018). *Predicting relapses in ANCA associated vasculitis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20180705mk>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180705mk](https://doi.org/10.26481/dis.20180705mk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Valorisation addendum

Relevantie

ANCA geassocieerde vasculitis komt zelden voor en is door het European Medicines Agency (EMA) aangewezen als weesziekte. Per definitie is onderzoek in ANCA geassocieerde vasculitis daardoor gelimiteerd om kennis beschikbaar te maken voor maatschappelijke benutting ten opzichte van onderzoek in meer prevalentie aandoeningen. Het klein aantal patiënten met de aandoening leidt ertoe dat er een minimale financiële prikkel is om onderzoek in ANCA geassocieerde vasculitis mogelijk te maken. Het onderzoek is echter niet minder relevant, aangezien het een grote impact kan hebben voor de specifieke doelgroep. Een overzicht van het onderzoek naar ANCA geassocieerde vasculitis van de afgelopen eeuw bevestigt de aanzienlijke impact, zoals beschreven in *de introductie*. Aan het begin van de 20^{ste} eeuw overleed elke patiënt binnen een jaar na het vaststellen van de diagnose, terwijl de aandoening tegenwoordig goed behandeld kan worden. Ook het onderzoek van de laatste decennia heeft een grote impact gehad op de mortaliteit, zoals geconstateerd uit een cohortonderzoek van Maastricht University. Uit dit onderzoek is

gebleken dat patiënten behandeld in het eerste decennium van de 21^{ste} eeuw 4 keer minder vaak kwamen te overlijden dan patiënten behandeld in de tachtiger jaren.

De aandoening wordt tegenwoordig gezien als een chronische ziekte in plaats van een fatale diagnose. Toekomstig onderzoek richt zich daarom voornamelijk op de lange termijn. Een belangrijk aandachtspunt is de optimale onderhoudsbehandeling om terugkeer van de ziekte te voorkomen en tegelijkertijd de kans op bijwerkingen door de medicatie te minimaliseren. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift sluit goed aan bij de onderzoeksagenda's opgesteld door internationale verbanden zoals de European Vasculitis Society (EUVAS) en de OMERACT Vasculitis Working Group.

Een belangrijk onderdeel van het valorisatie traject is de minimale kosten van het onderzoek dat is beschreven in dit proefschrift. Dit onderzoek is tot stand gekomen door de klinische data van patiënten die reeds behandeld werden in het academisch ziekenhuis in Maastricht op structurele wijze te verzamelen om statistische analyses mogelijk te

maken. Dit onderzoek is verwezenlijkt zonder structurele, noch substantiële financiering en heeft desondanks

meerdere wetenschappelijke publicaties geproduceerd in vooraanstaande medische vakbladen.

Innovatie

Het onderzoek uit dit proefschrift is innoverend in meerdere opzichten. In *Chapter 1* werden nieuwe inzichten gegeven in de vraag of het systematisch meten van de ANCA waarden na de diagnose van ANCA geassocieerde vasculitis voorspellend is voor ziekte activiteit. Deze onderzoeksvraag is sinds de introductie van ANCA relevant is gebleven, zoals uiteengezet in *Chapter 3*. De vraagstelling werd op een wiskundige manier benaderd om rekening te houden met zowel de stijging van de ANCA waarde als de tijd tussen de ANCA bepalingen. Het onderzoek heeft nieuwe inzichten gegeven in de relevantie van seriële ANCA bepalingen door het verband met bepaalde histologische beelden te leggen. Het resultaat draagt hierdoor bij aan het paradigma dat het verschil tussen granulomateuze en vasculitis activiteit relevant is, ook al ligt de nadruk de laatste jaren voornamelijk op het verschil in de serologische klassificatie tussen PR3- en MPO-ANCA. Dit onderzoek heeft tevens laten zien dat er geen toegevoegde waarde is om de ANCA te bepalen met zowel de antigeen specifieke ELISA's als de indirecte immunofluorescentie,

waardoor onnodige kosten bespaard kan worden.

Tot dusver werd alleen gekeken naar de eerste ANCA stijging, zonder rekening te houden met de veranderingen na de ANCA stijging. In *Chapter 2* onderzoeken wij als eerste onderzoeksgroep wat risicofactoren voor terugkeer van de ziekte zijn op het moment van de ANCA stijging. Een verdere stijging van de ANCA waarde zorgt voor een verhoogde kans op ziekte activiteit, daarnaast wordt er een associatie gevonden met seizoensgebondenheid. We leveren hiermee een belangrijke bijdrage aan het paradigma dat een tweede 'hit' nodig is, welke waarschijnlijk seizoensgebonden is. Dit onderzoek laat zien dat het mogelijk is om een voorspellend model te ontwikkelen om terugkeer van de ziekte te voorspellen.

Na het beschrijven en het analyseren van het cohort van patiënten met ANCA geassocieerde vasculitis, zijn de daaropvolgende onderzoeken gericht op het identificeren van nieuwe biomarkers die voorspellend zijn voor een relapse op het moment van de ANCA stijging. In *Chapter 4* onderzochten wij het beloop van de bindingskracht van het antilichaam

tijdens de followup. Hoewel de aviditeit van het antilichaam op theoretische gronden van belang kan zijn, zijn tot op heden nog weinig indicaties om de aviditeit te bepalen in een klinische setting. De aviditeit van PR3-ANCA stijgt in patiënten met renale betrokkenheid waarbij de ziekte in de toekomst terugkeert.

In *Chapter 5* onderzochten wij de voorspellende waarde van het glycosylatie profiel van PR3-ANCA voor een relapse. Het onderzoek naar het glycosylatie profiel is een veelbelovend onderzoeksveld, ook

wel glycomics genoemd. Tot nu toe zijn er echter enkel associaties gevonden met bepaalde aandoeningen, zoals de ernst van de ziekte activiteit in reumatoïde arthritis. Ons onderzoek heeft aangetoond dat het glycosylatie profiel ten tijde van een PR3-ANCA stijging voorspellend is voor de terugkeer van de ziekte in ANCA geassocieerde vasculitis. Deze bevindingen tonen voor het eerst de klinische relevantie aan van het bepalen van het glycosylatie profiel.

Planning en realisatie

Onze bevindingen dienen bevestigd te worden in andere cohorten voordat ze toegepast kunnen worden in de kliniek. De risicofactoren die zijn geïdentificeerd in onze studies dienen in een prospectieve studie onderzocht worden in een cohort met een groot aantal patiënten. Om dit te verwezenlijken is een database intern ontwikkeld waarmee de klinische data op systematische en gestandaardiseerde wijze verzameld kan worden om automatische analyse mogelijk te maken. Om een voldoende aantal patiënten te analyseren dient daarnaast samengewerkt te worden in een internationaal verband om genoeg power te hebben om het individuele effect van alle risicofactoren te bepalen. Op basis van de resultant

van zo'n toekomstige studie kan een predictie model ontwikkeld worden toekomstige ziekte activiteit accuraat te voorspellen. Wanneer dit predictie model is ontwikkeld, kan vervolgens onderzocht worden of het geleiden van de onderhoudsbehandeling op basis van dit model leidt tot het voorkomen van zowel toekomstige ziekte activiteit als vasculitis schade als bijwerkingen van de medicatie. Daarnaast dient in een toekomstige studie onderzocht te worden of zo'n strategie leidt tot een verbetering van de kwaliteit van leven.

Two roads diverged in a yellow wood,
And sorry I could not travel both
And be one traveler, long I stood
And looked down one as far as I could
To where it bent in the undergrowth;

Then took the other, as just as fair,
And having perhaps the better claim,
Because it was grassy and wanted wear;
Though as for that the passing there
Had worn them really about the same,

And both that morning equally lay
In leaves no step had trodden black.
Oh, I kept the first for another day!
Yet knowing how way leads on to way,
I doubted if I should ever come back.

I shall be telling this with a sigh
Somewhere ages and ages hence:
Two roads diverged in a wood, and I—
I took the one less traveled by,
And that has made all the difference.

The road not taken

Robert Frost (1874 – 1963)